

《原 著》

心筋症・心筋炎における¹¹¹In-標識抗ミオシン モノクローナル抗体シンチグラフィ

松森 昭* 山田 武彦* 森島 繁* 玉木 長良**
渡辺 祐司** 米倉 義晴** 遠藤 啓吾** 小西 淳二**
吉田 章*** 河合 忠一*

要旨 心筋症・心筋炎における抗ミオシンモノクローナル抗体シンチグラフィを病型別に比較検討した。拡張型心筋症 (DCM) 10例, 肥大型心筋症 (HCM) 7例 (うち拡張相 3例), 心筋炎 (MC) 9例, 計 26例を対象とした。74 MBq (2 mCi) のインジウム 111 標識抗ミオシン抗体を静注し, 48 時間後にプラナー像および SPECT 像を撮像した。心筋への取り込みは (1) 視覚的判定および (2) 心/肺比の算出にて評価した。視覚的判定による陽性率は DCM 70%, HCM 86% (うち拡張相 100%), MC 1 か月以内 100%, 2 か月以降 14% であった。DCM で高度の集積を認めた 3 例および HCM の 1 例はその後死亡した。DCM および HCM における心/肺比は左室拡張末期径と正の相関を示し, 左室駆出率とは負の相関を示した。本法は, 心筋症・心筋炎における心筋細胞障害の存在の有無や, 予後の評価に有用である可能性が示唆された。

I. はじめに

心筋細胞は障害を受けると細胞膜が崩壊し筋原線維が露出し, 心筋ミオシンに対する抗体が結合することを応用し, 放射性同位元素で標識した抗ミオシン抗体によって心筋細胞の壊死の局在や定量化が試みられてきた¹⁾。

近年, 抗ミオシンモノクローナル抗体を用いた画像診断の臨床応用が試みられ心筋梗塞¹⁻⁸⁾ や心筋炎^{2,3,6,9)} の診断に有用であることが示唆されており, また, 最近, 拡張型心筋症においても高い陽性率を示すことが報告された¹⁰⁾。本報告では, 肥大型および拡張型心筋症, および心筋炎におけるインジウム 111 標識抗ミオシンモノクローナル

抗体 (以下 ¹¹¹In-抗ミオシン抗体と略す) シンチグラフィを中心に検討した。

II. 対象と方法

対象: 拡張型心筋症 10 例, 肥大型心筋症 7 例, 心筋炎 9 例を対象とした。

拡張型心筋症は全例冠動脈造影にて異常はなく心筋生検にて心筋炎は除外された。肥大型心筋症 7 例中 6 例は心臓カテーテル検査にて診断が確定し, 他の 1 例は心エコー図上著明な非対称性中隔肥大を認めた。心筋炎 9 例のうち 3 例では急性期の心筋生検にて病理組織学的に急性心筋炎の診断が確定した。他の 6 例は, その発症および経過より心筋炎が強く疑われ, 心筋生検にて心筋の線維化等心筋炎治癒期と考えられた症例である。

標識モノクローナル抗体: 抗ミオシンモノクローナル抗体は既報の抗体 R11D10 を用いた^{2,3)} (第一ラジオアイソトープ研究所提供)。

皮内テストおよび ¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与方法: 未標識 DTPA-抗ミオシンモノクローナル抗体 -Fab で皮内テストを行い, 皮内テストの陰性

* 京都大学医学部第三内科学教室

** 同 核医学教室

*** 三菱京都病院

受付: 2 年 5 月 2 日

最終稿受付: 2 年 6 月 15 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部第三内科

松 森 昭

を確認したあと、 ^{111}In -抗ミオシン抗体 74 MBq (2 mCi)/2 ml を約 30~60 秒かけ静注した。投与前後で自覚症状の有無を確認し、体温、血圧、脈拍、呼吸数を測定した。

シンチグラフィ： ^{111}In -抗ミオシン抗体静注後、48時間後に心臓領域の正面像、左前斜位45度、70度、左側面の4方向を7分ずつ撮像した。これらの二次元像で陽性または偽陽性の例には、すべて回転型ガンマカメラによるエミッション CT (SPECT) を施行した。また、左前斜位像にて心臓および肺に関心領域を設定し、pixel あたりのカウントの平均値を求め心/肺比を算出した¹⁰⁾。

III. 結 果

皮内テスト：皮内テストは全例で陰性で、また ^{111}In -抗ミオシン抗体投与によると考えられる副作用はみられなかった。

拡張型心筋症 10 例中 7 例 (70%) で ^{111}In -抗ミオシン抗体シンチグラフィで陽性像が得られた (Table 1, Fig. 1)。高度の集積像を認めた症例のうち 3 例 (症例 No. 2, 8, 10) はその後の経過観察中に死亡した。2 例の剖検心では、心筋の線維化、心筋細胞の肥大がみられたが細胞浸潤はほとんどみられなかった。左室腔の拡張や心機能低下の著

明な症例で強い集積を示し、心/肺比の高い傾向がみられた。

肥大型心筋症では、7 例中 6 例 (86%) と高率に陽性像を認めたが、左室腔の拡張および心機能低下を認めた症例 (No. 11, 12, 13) で強い集積を示し、心/肺比の高い傾向があった (Table 2, Fig. 2)。症例 11 は心室性頻拍で発症、その後完全房室ブロックをきたし恒久的ペースメーカーを装着した。心筋生検では、高度の錯綜配列がみられたが、臨床的には拡張型心筋症または心筋炎後遺症が考えられた。しかし、その後の家族調査によ

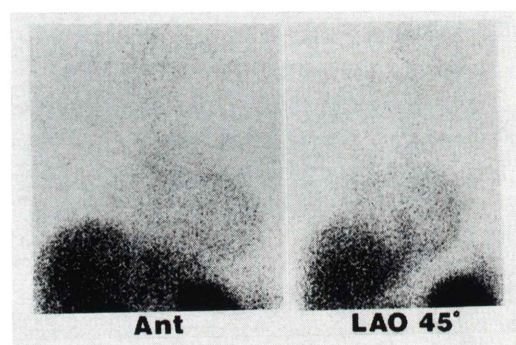


Fig. 1 ^{111}In -antimyosin images in a patient with dilated cardiomyopathy (Case No. 3). Diffuse positive images are seen in the left ventricle.

Table 1 Characteristics of 10 patients with dilated cardiomyopathy

Patient	Age (yr)	Sex	Echocardiography		^{111}In -antimyosin	
			LVDd (mm)	EF (%)	Heart/Lung ratio	Scintigram
1	39	M	70	11	2.19	+
2†	54	M	80	26	2.16	+
3	24	M	56	45	2.19	+
4	64	M	71	36	1.96	—
5	54	M	63	27	1.53	+
6	51	F	61	41	1.32	—
7	47	M	63	38	1.18	—
8†	52	M	93	15	N.D.	+
9	56	M	64	21	N.D.	+
10†	56	M	81	17	N.D.	+

†: Died

LVDd: Left ventricular diastolic dimension

EF: Left ventricular ejection fraction

+: Positive scintigram

N.D.: Not done

Table 2 Characteristics of 7 patients with hypertrophic cardiomyopathy

Patient	Age (yr)	Sex	Echocardiography				^{111}In -antimyosin	
			IVS (mm)	LVPW (mm)	LVDd (mm)	EF (%)	Heart/Lung ratio	Scintigram
11†	55	M	9	6	59	26	2.44	+
12	40	M	9	10	63	32	2.25	+
13	42	M	9	10	75	18	1.42	+
14	35	M	18	11	45	75	1.51	+
15	50	F	10	10	40	62	1.45	+
16	66	M	12	9	43	70	1.44	+
17	78	F	21	13	37	94	1.26	—

LVS: Thickness of interventricular septum

LVPW: Thickness of left ventricular wall

†Died

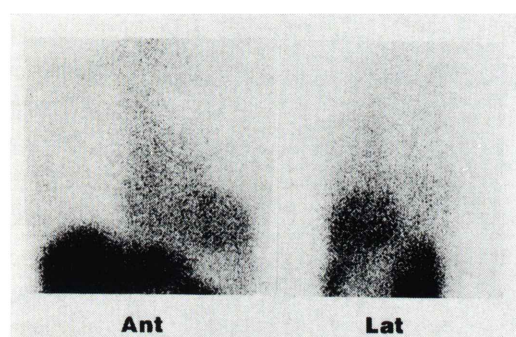


Fig. 2 ^{111}In -antimyosin images in a patient with hypertrophic cardiomyopathy (Case No. 11). Myocardial uptake is seen in the left ventricle.

り、長女が閉塞性肥大型心筋症であり、さらに3人の血縁者が肥大型心筋症であることが確認され、本症例は肥大型心筋症の一例と考えられた。本例は検査約1年後、突然死した。症例12は、21年前に閉塞性肥大型心筋症と診断され、その後心室性頻拍およびうっ血性心不全をきたした症例である。

拡張型および肥大型心筋症計17例において心/肺比は心エコー図にて測定した左室拡張末期径と正の相関を示し ($y=0.01x+0.9$, $r=0.46$, $p<0.05$), 左室駆出率とは負の相関を示した ($y=-0.01x+2.1$, $r=-0.52$, $p<0.05$).

心筋炎では、1か月以内の3例で陽性像を呈し、5か月以降の慢性期の症例では7例中1例(14%)のみに陽性像を認めた。3例の心筋炎 (No. 18, 19, 25) では、心筋生検により急性心筋炎であることが確認されている (Table 3). 症例18 (Fig. 3)

では、発症14日後には高度のびまん性の集積を認めたが、その後良好な経過をとり、ほとんど後遺障害を認めなかったが、1年後の再検査では陰性となった。症例22 (Fig. 4) は、感冒様症状につづきうっ血性心不全で発症したが、その後も心機能低下が持続、伝導障害が進行したため恒久的ペースメーカーを装着した症例で6か月後も陽性像を呈した。心筋炎の慢性期では左室腔の拡張や心機能障害を残さない症例では陰性例が多かった。

IV. 考 察

これまでのわれわれの研究により ^{111}In -抗ミオシン抗体によるシンチグラフィは心筋梗塞、心筋炎の急性期のみならず、血清酵素値が正常化し $^{99\text{m}}$ -テクネシウムピロリン酸シンチグラフィが陰性化した亜急性期の診断にも有用であることを報告してきた²⁻⁸⁾.

われわれのこれまでのウイルス性心筋炎による拡張型心筋症実験モデルにおける研究では、抗ミオシン抗体の取り込みは、病理組織学的変化と関連し、炎症所見が減少し、線維化が著明となる感染28日後においても抗ミオシン抗体の取り込みを認め、抗ミオシン抗体シンチグラフィは亜急性期～慢性期の心筋炎の診断にも有効である可能性が示唆された¹¹⁾. 最近、拡張型心筋症では抗ミオシン抗体の取り込み (心/肺比) が虚血性心疾患などによる心拡大および心機能低下例に比し高いことが報告されているが¹⁰⁾, 各症例における取り込みと臨床像との関連は明らかにされていない。

Table 3 Characteristics of 9 patients with myocarditis

Patient	Age (yr)	Sex	Clinical presentation	Myocardial biopsy	Onset-injection	Echocardiography		¹¹¹ In-angimysin	
						LVDd (mm)	EF (%)	Heart/Lung ratio	Scintigram
18	33	M	complete AV block	acute myocarditis	14 days	55	45	3.13	+
19	63	M	complete AV block	acute myocarditis	14 days	47	60	1.44	—
20	52	F	T inversion	N.D.	1 month	52	72	N.D.	+
21	47	M	CHF	fibrosis	5 months	55	31	1.47	—
22	57	M	CHF	fibrosis	6 months	62	43	1.69	+
23	50	M	CHF	fibrosis	6 months	50	46	N.D.	—
24	21	M	VT	fibrosis	2 years 3 months	45	65	1.25	—
25	26	F	ST elevation	acute myocarditis	2 years 5 months	47	66	1.37	—
26	60	F	CHF, pacemaker	fibrosis	unknown	68	25	1.58	—

CHF: Congestive heart failure

VT: ventricular tachycardia

N.D.: Not done

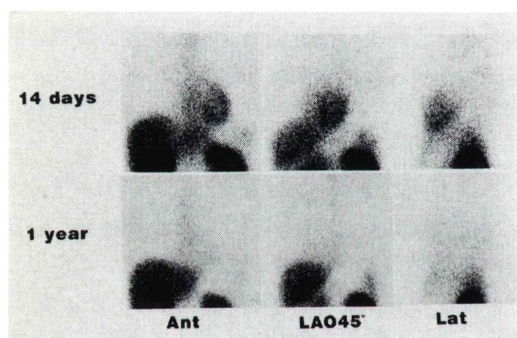


Fig. 3 ¹¹¹In-antimyosin images in a patient with biopsy-proven myocarditis (Case No. 18). Diffuse positive scans are seen in the acute stage (14 days after the onset of the disease, top), but become negative in a follow-up study a year of later (bottom).

Yasuda ら⁹⁾ は、心筋生検にて心筋炎の所見はみなかったがイメージングで陽性像を得た 8 例を観察し、そのうち 4 例はその後心機能は自然に回復したと報告している。心筋炎は自然緩解することが多く¹²⁾、彼らの報告した 4 例は心筋炎であった可能性はあるが、心機能の回復のみられなかった他の 4 例は拡張型心筋症であった可能性もあると

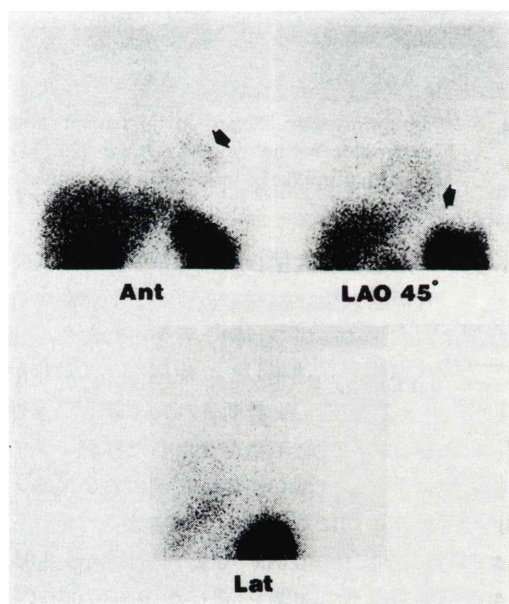


Fig. 4 ¹¹¹In-antimyosin images in a patient with myocarditis 6 months after the onset of the disease (Case No. 22). Faint but discrete uptake (arrow) is noted.

考えられる。西村ら¹³⁾ は、9 例の心筋炎、心筋症の ¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングを行い、

7例にびまん性の陽性描出を報告し、拡張相を示す肥大型心筋症での陽性例を報告した。

本研究では拡張型および肥大型心筋症計17例において心／肺比は心エコー図にて測定した左室拡張末期径と正の相関を示し、また、駆出率は負の相関を示し、心機能低下の著明な症例で陽性像を示す傾向がみられ、持続的な心筋細胞障害の存在が示唆された。とくに拡張型心筋症で高度の集積を示した例のうち3例がその後死亡しており、本症の予後判定のパラメーターとなりうる可能性が示唆された。一方、特発性心筋症の他の1型である肥大型心筋症は通常予後良好とされている¹⁴⁾が、家族歴を有しうつ血性心不全へと移行する予後不良の病型が存在することが知られている¹⁵⁻¹⁷⁾。 ^{111}In -抗ミオシン抗体シンチグラフィは、肥大型心筋症で、高頻度に陽性像を示し、左室腔の拡張があり心機能低下をきたした予後不良と考えられる症例で強い集積を示す傾向があり、心筋細胞障害の存在の有無や経過、予後の評価に有用である可能性が示唆された。また、一部の症例において右心室の描出も見られ、経過や予後との関連も考えられ、今後検討を続けたいと考えている。また、心筋炎では、急性期には陽性像を示したが経過の良好な例で陰性化がみられ心筋炎の経過の評価にも有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Khaw BA, Gold HK, Yasuda T, et al: Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* **74**: 501-508, 1986
- 2) 松森 昭, 山田武彦, 岡田幾太郎, 他: ^{111}In -標識抗ミオシンモノクローナル抗体による心筋シンチグラフィの臨床応用. *医学のあゆみ* **148**: 277-278, 1989
- 3) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他: ^{111}In -標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab イメージングの臨床応用 (第2報): 心筋梗塞・心筋炎の画像診断. *核医学* **26**: 723-731, 1989
- 4) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他: ^{111}In -標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab イメージングの臨床応用 (第3報): $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸イメージングとの対比検討. *核医学* **26**: 1199-1205, 1989
- 5) 山田武彦, 松森 昭, 玉木長良, 他: ^{111}In -標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab イメージングの臨床応用 (第4報): 急性心筋梗塞における再灌流の影響. *核医学* **27**: 133-137, 1990
- 6) Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, et al: In-111 monoclonal antimyosin antibody imaging: Imaging of myocardial infarction and myocarditis. *Jpn Circ J* **54**: 333-338, 1990
- 7) Tamaki N, Yamada T, Matsumori A, et al: Indium-111 antimyosin antibody imaging for detecting different stages of myocardial infarction: Comparison with technetium-99m pyrophosphate imaging. *J Nucl Med* **31**: 136-142, 1990
- 8) Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, et al: Persistent uptake of indium-111 antimyosin monoclonal antibody in patients with myocardial infarction. *Am Heart J* in press.
- 9) Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, et al: Indium-111 monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* **76**: 306-311, 1987
- 10) Obrador D, Ballester M, Carrio I, et al: High prevalence of myocardial monoclonal antimyosin antibody uptake in patients with chronic idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **13**: 1289-1293, 1989
- 11) Matsumori A, Ohkusa T, Matoba Y, et al: Myocardial uptake of antimyosin monoclonal antibody in a murine model of viral myocarditis. *Circulation* **79**: 400-405, 1989
- 12) Kawai C, Matsumori A, Fujiwara H: Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Annu Rev Med* **38**: 221-239, 1987
- 13) 西村恒彦, 三谷勇雄, 岡 尚嗣, 他: ^{111}In -Anti-myosin Fab を用いた心筋 イメージングによる心筋壊死の評価. *核医学* **26**: 1149-1159, 1989
- 14) 河合忠一: 心筋症の基礎と臨床——25年の歩みと将来への展望——. *日本内科学会雑誌* **78**: 1119-1129, 1989
- 15) Kawai C, Sasayama S, Sakurai T, et al: Recent advance in the study of hypertrophic and dilated (congestive) cardiomyopathy. *Prog in Cardiol* **12**: 225-248, 1983
- 16) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, et al: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to typical dilated cardiomyopathy-like features in the end stage. *Jpn Circ J* **48**: 1210-1214, 1984
- 17) Nagata S, Park YD, Minamikawa T, et al: Thallium perfusion and cardiac enzyme abnormalities in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* **109**: 1317-1322, 1985

Summary

Indium-111 Antimyosin Monoclonal Antibody Uptake in Patients with Cardiomyopathy and Myocarditis

Akira MATSUMORI*, Takehiko YAMADA*, Shigeru MORISHIMA*, Nagara TAMAKI**, Yuji WATANABE**, Yoshiharu YONEKURA**, Keigo ENDO**, Junji KONISHI**, Akira YOSHIDA*** and Chuichi KAWAI*

**The Third Division, Department of Internal Medicine, **Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto*

****Mitsubishi Kyoto Hospital*

Prognostic significance of myocardial uptake of indium-111 antimyosin antibody was evaluated in 17 patients with idiopathic cardiomyopathy; 10 patients with dilated cardiomyopathy and 7 patients with hypertrophic cardiomyopathy. Seven of 10 patients with dilated cardiomyopathy showed positive images. Three of these 7 patients with strongly positive scans died after scintigraphic examination. Six of 7 patients with hypertrophic cardiomyopathy showed positive images. Three of the patients with dilated left ventricle had prominent positive scans and higher heart to lung ratio. The heart to lung ratio of antimyosin uptake in total patients was correlated with left ventricular

end-diastolic dimension and ejection fraction measured by echocardiography.

In patients with myocarditis, all three patients showed positive scintigrams within 4 weeks after the onset of the disease and 1 of 6 patients was positive thereafter, who had dilated ventricle and decreased cardiac function.

Thus, indium-111 antimyosin antibody imaging may be useful to evaluate prognosis of patients with cardiomyopathy and myocarditis.

Key words: Cardiomyopathy, Myocarditis, ¹¹¹In-antimyosin, Monoclonal antibody, Scintigraphy.